

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/107221 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/001494

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2007 (21.02.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 012 617.3 20. März 2006 (20.03.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter
[DE/DE]; Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ram-
stadt (DE). SIRRENBURG, Christian [DE/DE];
Taunusstrasse 10, 64289 Darmstadt (DE). MUELLER,
Thomas, J., J. [DE/DE]; In den Fensenaebumen 9, 69198
Schriesheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

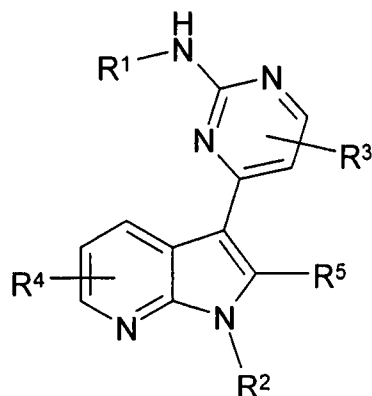
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 4-(PYRROLOPYRIDINYL)PYRIMIDINYL-2-AMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 4-(PYRROLOPYRIDINYL)-PYRIMIDINYL-2-AMIN-DERIVATE



(57) Abstract: Compounds of the formula I in which R¹, R², R³, R⁴ and R⁵
are each as defined in claim 1 are inhibitors of cell proliferation/cell vitality
and can be used to treat tumors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel I, worin R¹, R², R³,
R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sind Inhi-
bitoren der Zellproliferation/Zellvitalität und können zur Behandlung von
Tumoren eingesetzt werden.

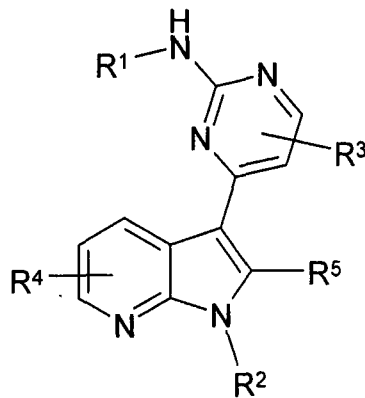
WO 2007/107221 A1

4-(Pyrrolopyridinyl)-pyrimidinyl-2-amin-derivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

10



I

15

worin

R^1 A, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_nHet$, $-[C(R^6)_2]_nCycloalkyl$, COR^7 , $COOR^7$, $CON(R^7)_2$ oder SO_2R^7 ,

R^2 H oder A,

20

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, CN, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_nHet$ oder $-[C(R^6)_2]_nCycloalkyl$,

R^5 H, A, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_nHet$ oder $-[C(R^6)_2]_nCycloalkyl$,

25

R^6 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R^7 H, A, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_nHet$ oder $-[C(R^6)_2]_nCycloalkyl$,

A, A' jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

35

Hal F, Cl, Br oder I,

Ar einen unsubstituierten ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
durch OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, Hal, NO₂, NH₂, NHA,
NAA', A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA,
CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH, COOA, COA, CHO
5 oder CN substituierten gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Carbocyclus mit 5-14 C-Atomen,
Het einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesättigten, ungesättigten
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
10 S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
durch OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, Hal, NO₂, NH₂, NHA,
NAA', A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', CONH₂, CONHA,
CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH, COOA, CHO, COA,
15 CN, =S, =NH, =NA und/oder =O (Carbonylsauerstoff)
substituiert sein kann,
n 0, 1 oder 2,
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
20 Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvol-
25 len Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze
30 und/oder Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische
Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie eine inhibierende Wirkung der Zellproliferation/
Zellvitalität als Antagonisten oder Agonisten. Die erfindungsgemäßen
35 Verbindungen können daher zur Bekämpfung und/oder Behandlung von

Tumoren, Tumorwachstum und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Die antiproliferative Wirkung kann in einem Proliferationsassay/
Vitalitätsassay getestet werden.

5

Andere 4-(Pyrrolopyridinyl)-pyrimidinyl-2-amin-derivate sind beispielsweise von P.M. Fresneda et al. in Tetrahedron 57 (2001) 2355-2363 beschrieben.

10

Andere 4-(Pyrrolopyridinyl)-pyrimidinyl-2-amin-derivate beschreibt auch A. Karpov in seiner Dissertation, Universität Heidelberg, April 2005.

15

Andere Amino-pyridinderivate, die einen 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl-Rest tragen, sind zur Behandlung von entzündlichen und Autoimmunerkrankungen in WO 2004/089913 beschrieben.

20

Dementsprechend werden die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung von Krebs verabreicht, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des Kolons), myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom).

25

Zu den Tumoren zählen weiterhin die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom, Bauchspeicheldrüsen- und/oder Brustkarzinom.

30

Die Verbindungen sind ferner nützlich bei der Behandlung der durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Typ 1) induzierten Immunschwäche.

35

Als krebsartige hyperproliferative Erkrankungen sind Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs,

Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie anzusehen. Insbesondere krebsartiges Zellwachstum ist eine Erkrankung, die ein Ziel der vorliegenden Erfindung darstellt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen antiproliferative Wirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation/ Vitalität wird durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen vor Entwicklung der evidenten Krankheit erreicht, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer inkubiert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Zellproliferation, Zellvitalität oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die Menge nach der Behandlung zurückbleibenden Zellen werden dann bestimmt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration

5 glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

10 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), Salze, die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich
15 aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte
20 Prodrug-Verbindungen. Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen
25 Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

30 Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder
35 erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

5 verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

10 Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

15 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

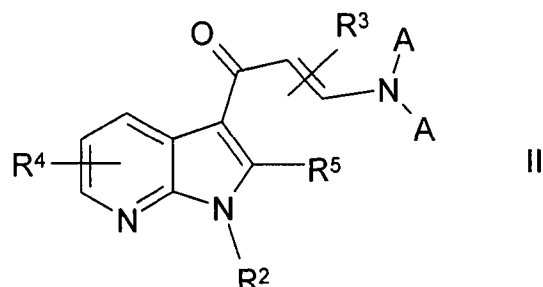
20

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

25

a) eine Verbindung der Formel II

30

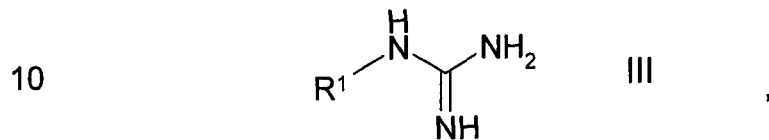


35

worin R^2 eine Indolschutzgruppe bedeutet,
 R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
 und A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,

5

mit einer Verbindung der Formel III



worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

15

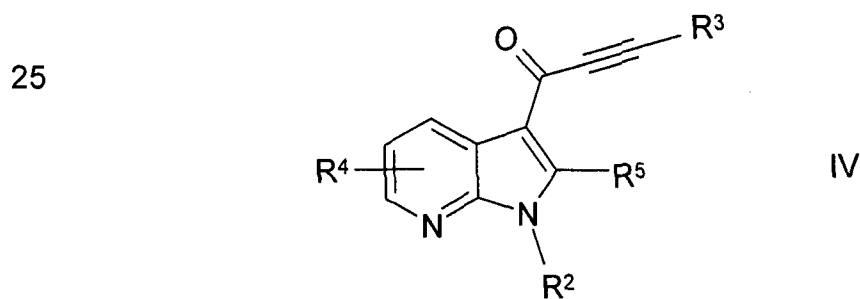
umsetzt,

und gleichzeitig oder anschließend die Indolschutzgruppe abspaltet,

20

oder

b) eine Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel



30

worin

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

35

oder

5 c) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

oder

10 d) in einer Verbindung der Formel I einen Rest R^1 und/oder R^2 in einen anderen Rest R^1 und/oder R^2 umwandelt,

indem man

15 i) eine Aminoschutzgruppe abspaltet,
und/oder
ii) eine Alkylierung durchführt,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

20

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

25

A, A' bedeuten, jeweils unabhängig voneinander Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-
30 Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter
35 bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

5 In A können auch eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch –CH=CH-Gruppen ersetzt sein. So bedeutet A z.B. auch 2-Methoxy-ethyl.

10 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

15 Ein gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Carbocyclus mit 5-14 C-Atomen bedeutet vorzugsweise, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Tetrahydronaphthyl.

20 Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Methylaminosulfonylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, p-Iodphenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

35

Ar bedeutet vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein-, zwei-, drei-
vier- oder fünffach durch OH, OA, Hal und/oder A substituierten
gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus mit 6-14 C-
Atomen.

5

Ar bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-,
vier- oder fünffach durch OH, OA, Hal und/oder A substituiertes Phenyl
oder Naphthyl.

10

Het bedeutet, ungeachtet weiterer Substitutionen, z.B. 2- oder 3-Furyl, 2-
oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4-
oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder
15 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-
Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-
Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl,
1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-
Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-
20 Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-
Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
Indazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-
Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-
25 Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-
2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-
oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder
8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-
30 Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-
Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benz-
oxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert
sein.

35

Unsubstituiertes Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4-
oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-

furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -
 3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2-
 oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -
 2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-
 5 Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-
 oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl,
 Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-
 yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-
 10 pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-,
 -5-, -6-, -7- oder -8-chinoly, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-
 oder -8-isochinoly, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]-
 oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxy-
 phenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluor-
 15 methylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-
 methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6-
 oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-
 20 oxo-furanyl.

Het bedeutet vorzugsweise einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen.

Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl,
 25 Furyl, Chinoly, Isochinoly, Indoly, Indazolyl, Benzimidazolyl, 1,3-Benzodioxol-yl, 1,4-Benzodioxan-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-yl, ganz besonders bevorzugt ist Chinoly.

30 R^1 bedeutet vorzugsweise A, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_nHet$, COR^7 , $CON(R^7)_2$
 oder SO_2R^7 ,

wobei $Het \neq$ 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl,

und wobei R^6 vorzugsweise H bedeutet,

35 und wobei R^7 vorzugsweise H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen
 bedeutet.

R³ bedeutet vorzugsweise H oder A, besonders bevorzugt H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

R⁴ bedeutet vorzugsweise H oder A, besonders bevorzugt H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

5 R⁵ bedeutet vorzugsweise H oder A, besonders bevorzugt H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

R⁶ bedeutet vorzugsweise H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

10 R⁷ bedeutet vorzugsweise H oder A, besonders bevorzugt H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

15

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

20

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I

30 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

35

in Ia R¹ A, -[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_nHet, COR⁷, CON(R⁷)₂ oder SO₂R⁷,

wobei Het ≠ 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl,

bedeutet;

	in lb	R^3	H oder A bedeutet;
5	in lc	R^4	H oder A bedeutet;
	in ld	R^5	H oder A bedeutet;
10	in le	R^7	H oder A bedeutet;
	in lf	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S- Atome und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeutet;
15			
	in lg	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch OH, OA, Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Naphthyl, bedeutet;
20			
	in lh	Het	einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, bedeutet;
25			
	in li	R^1	A, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_nHet$, COR^7 , $CON(R^7)_2$ oder SO_2R^7 , wobei $Het \neq 2,2,6,6$ -Tetramethyl-piperidin-4-yl, R^3 H oder A, R^4 H oder A, R^5 H oder A, R^7 H oder A,
30			
		R^3	H oder A,
		R^4	H oder A,
		R^5	H oder A,
35		R^7	H oder A,

		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
5		Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch OH, OA, Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
		Het	einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
10			bedeuten;
	in lj	R ¹	A, -(CH ₂) _n Ar, -(CH ₂) _n Het, COR ⁷ , CON(R ⁷) ₂ oder SO ₂ R ⁷ ,
15		R ²	H oder A,
		R ³	H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
		R ⁴	H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
		R ⁵	H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
20		R ⁷	H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
25		Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch OH, OA, Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
		Het	einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
30			bedeuten;
	in lk	Het	Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Furyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, 1,3-Benzodioxolyl,
35			

1,4-Benzodioxanyl, 2,1,3-Benzothiadiazolyl oder 2,1,3-Benzoxadiazolyl,

bedeutet;

- 5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 10 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)
- 15 beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.
- 20 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II und mit Verbindungen der Formel III umsetzt.
- Die Verbindungen der Formel II und der Formel III sind in der Regel
- 25 bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
- Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel und erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer
- 30 organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.
- Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der
- 35 Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -15° und 150°, normalerweise zwischen 40° und 120°, besonders
5 bevorzugt zwischen 60° und 110°C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie
10 Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
15 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen- glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie
20 Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Besonders bevorzugt sind Glykolether, THF, Dichlormethan und/oder DMF.

25 Bevorzugte Indolschutzgruppen sind z.B. Sulfonylschutzgruppen, wie Tosyl oder Mesyl, ferner Schutzgruppen wie z.B. BOC.

30 Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV umsetzt. Die Verbindungen der Formel IV sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel und erfolgt in der
35 Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer

organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

5 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

10 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -15° und 150° , normalerweise zwischen 40° und 120° , besonders bevorzugt zwischen 60° und 110°C .

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

15 Die Spaltung eines Ethers erfolgt unter Methoden, wie sie dem Fachmann bekannt sind.

Eine Standardmethode zur Etherspaltung, z.B. eines Methylethers, ist die Verwendung von Bortribromid.

20 Hydrogenolytisch entfernbare Gruppen, z.B. die Spaltung eines Benzylethers, können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei $20-30^{\circ}$ und $1-10$ bar durchgeführt.

30 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

35 Alkylierungen am Stickstoff erfolgen unter Standardbedingungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind.

Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

5

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH₂-Gruppe eine NHR'-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.

10

15

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine R''O-phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

20

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

25

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder hetero-

30

35

cyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aralkoxy-carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy-carbonyl wie Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, BOC, 2-Iodethoxy-carbonyl; Aralkyloxy-carbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr, Pbf oder Pmc. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. tert.-Butoxy-carbonyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie

5 Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

10

Die Gruppen BOC, OBut, Pbf, Pmc und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

15

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt. Die Pbf (Pentamethylbenzofuranyl)-gruppe wird zum Schutz von Arg eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt z.B. mit TFA in Dichlormethan.

20

25 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie
30 Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10
35 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginate, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogen-

phosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat,
Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat,
Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat,
5 Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxy-
ethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat,
Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat,
Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat,
Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-
10 Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine
Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen
15 Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-,
Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-,
Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.
Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die
Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze
20 Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die
sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen
Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine,
substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter
25 Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B.
Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethyldiamin
(Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethyl-
aminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-
30 Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin,
Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-
glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine,
Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin
sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine
35 Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemi-succinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevor-

zugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

5 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien
10 Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze
15 jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen
20 zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

25 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder
30 irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen,
35 über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik

dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg
15 einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro
20 Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen
25 Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem
30 (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet
35 bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der

Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

5 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nichtwäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen
10 dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-
15 toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise
20 Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben
25 beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein
30 Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

35 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke,

Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süß-
stoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia,
Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol,
Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmier-
5 mitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natrium-
benzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln
gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar,
Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem
10 beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trocken-
verpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden
und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird
hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit
15 einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und
gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose,
einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlang-
samer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem
quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit,
20 Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt
sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärke-
paste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymer-
materialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur
25 Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine
laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in
Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe
von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet
werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das
30 gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungs-
gemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten
Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs-
oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden.
35 Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus
einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymer-

material und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

5 Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit
10 geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel,
15 wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

20 Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von
25 partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-
30 zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

35 Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung mono-

klonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

- 5 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.
- An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.
- 10 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.
- 15 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver.
- 20 Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.
- 25 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.
- 30 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.
- 35 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektions-

lösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten
5 können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für
10 Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

15 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen
20 Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung
25 bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem
30 Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg,
35 wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben

werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

VERWENDUNG

Die vorliegenden Verbindungen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe für Säugetiere, insbesondere für den Menschen, bei der Behandlung
5 und Bekämpfung von Krebserkrankungen.

Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von
10 Krebs. Bevorzugte Karzinome für die Behandlung stammen aus der Gruppe Hirnkarzinom, Urogenitaltraktkarzinom, Karzinom des lymphatischen Systems, Magenkarzinom, Kehlkopfkarcinom und Lungenkarzinom Darmkrebs. Eine weitere Gruppe bevorzugter Krebsformen sind Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome,
15 Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom.

Ebenfalls umfasst ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur
20 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Bekämpfung einer durch Tumore bedingten Krankheit bei einem Säugetier, wobei man diesem Verfahren einem kranken Säugetier, das einer derartigen
25 Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung verabreicht. Die therapeutische Menge hängt von der jeweiligen Krankheit ab und kann vom Fachmann ohne allen großen Aufwand bestimmt werden.

30 Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Krankheit ein fester Tumor ist.

Der feste Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der
35 Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse,

des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopf und/oder der Lunge.

5 Der feste Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

10 Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

15 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Knochen-Pathologien, wobei die Knochenpathologie aus der Gruppe Osteosarkom, Osteoarthritis und Rachitis stammt.

20 Die Verbindungen der Formel I können auch gemeinsam mit anderen gut bekannten Therapeutika, die aufgrund ihrer jeweiligen Eignung für das behandelte Leiden ausgewählt werden, verabreicht werden.

25 Die vorliegenden Verbindungen eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 30 HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie.

35 „Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptor-

modulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyloxy)phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl)-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine

5
Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den

10
Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

15
20

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

25

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-

30
35

Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-

carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und
5 INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-
10 Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-
15 4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-
20 B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie
25 Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

30 **Wirkungsnachweis von pharmakologischen Inhibitoren auf die Proliferation/Vitalität von Tumorzellen *in vitro***

1.0 Hintergrund

35 In der vorliegenden Versuchsbeschreibung wird die Hemmung der Tumorzellproliferation/ Tumorzellvitalität durch Wirkstoffe beschrieben.

5 Die Zellen werden in geeigneter Zelldichte in Mikrotiterplatten (96-well Format) ausgesät. Am Folgetag werden die Testsubstanzen in Form einer Konzentrationreihe zugegeben. Nach zwei weiteren Tagen der Kultivierung in serumhaltigem Medium wird die Zelldichte photometrisch durch Anfärbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt.

10 **2.0 Versuchsdurchführung**

2.1 Zellkultur

Beispielsweise käuflich erhältliche Colon-Carcinom-Zelllinien.
Die Zellen werden in Medium kultiviert. In Abständen von 3-4 Tagen werden die Zellen mithilfe von Trypsin-Lösung von den Kulturschalen
15 abgelöst und in geeigneten Verdünnung in frischem Medium ausgesät. Die Zellen werden bei 37° Celsius und 10% CO₂ kultiviert.

20 **2.2. Aussaat der Zellen**

- Eine Zellkulturflasche wird mit 1-fach PBS gewaschen
- Zugabe von 3mL 1-fach Trypsin-Lösung. Inkubation für 5 min bei 37°C im Brutschrank.
- 25 • Abstoppen durch Zugabe von 7 mL Medium
- Zentrifugation der Zellen (beispielsweise für 5 Minuten bei 150 x g (1200 rpm))
- Medium abkippen und Zellen in frischem Medium resuspendieren
- 30 • Zellzählung beispielsweise mit Trypanblau-Lösung (1:2 Verdünnung) in Zähl-Kammer
- Zellsuspension auf 25000 Zellen/ml verdünnen und 100 µl/well ausplattieren (2500 Zellen/well)
- 35 • Inkubation der Mikrotiterplatte bei 37°C in 10% CO₂ über Nacht

2.3. Zugabe der Testsubstanzen

- Die Testsubstanzen werden beispielsweise in DMSO gelöst und anschließend in entsprechender Konzentration (gegebenenfalls einer Verdünnungsreihe) im Zellkulturmedium eingesetzt. Die Verdünnungsstufen können je nach Effizienz der Wirkstoffe und gewünschter Spreizung der Konzentrationen angepasst werden. Die Testsubstanzen werden in entsprechenden Konzentrationen mit Zellkulturmedium versetzt. Innerhalb der Verdünnungsreihe kann die Endkonzentration von DMSO im Zellkulturmedium konstant sein (beispielsweise bei 0,5%). Die Zugabe der Testsubstanzen zu den Zellen kann einen Tag nach der Aussaat der Zellen erfolgen. Dazu wird das Medium von den Zellen entfernt und die Testsubstanzverdünnungen werden (in den gewünschten Konzentrationen im Zellkulturmedium) zu den Zellen gegeben. Die Zellen werden für weitere 48 Stunden bei 37°Celsius und 10% CO₂ inkubiert.

2.4. Kristallviolett-Färbung

- Das Medium wird von den Zellen entfernt und die Zellen werden mit PBS gewaschen. Nach dem entfernen der PBS-Waschlösung wird 100µL/well Kristallviolett zugeben und beispielsweise 15 Minuten auf einem Schüttler bei Raumtemperatur inkubieren. Das Kristallviolett wird verworfen und die Zellen werden mit Wasser gewaschen, bis keine großen Mengen Farbstoff mehr ausgewaschen werden kann. Die Platten werden getrocknet (Trockenschrank bei 37°C für ca. eine Stunde oder bei Raumtemperatur über Nacht). Nach dem Trochnen wird das Kristallviolett durch Zugabe von 200µL Methanol (pro well) gelösen. Eine Absorptionmessung erfolgt bei entsprechender Wellenlänge, beispielsweise 550 nm, im Mikrotiterplattenreader (Beispielsweise TECAN Genios No F129004). Falls die Absorptionswerte außerhalb des linearen

Messbereiches des Spektralphotometers liegen, können diese entsprechend verdünnt werden.

3. Auswertung

5

Der Extinktionswert der Mediumkontrolle (keine Verwendung von Zellen und Testsubstanzen) wird von allen anderen Extinktionswerten subtrahiert. Die Kontrollen (Zellen ohne Testsubstanz) mit dem Lösungsmittel DMSO werden gleich 100 Prozent gesetzt und alle anderen Extinktionswerte hierzu in Beziehung gesetzt (beispielsweise in % der Kontrolle) ausgedrückt:

10

Rechnung:
$$100 * \frac{(\text{Mittelwert der Einzelwerte} - \text{Mittelwert Hintergrund})}{(\text{Mittelwert der 100\% Einzelwerte} - \text{Mittelwert Hintergrund})}$$

15

Die Bestimmung von IC₅₀ Werten (50%tige Hemmung) erfolgt mit Hilfe von Statistikprogrammen wie z.B. RS1.

IC₅₀-Daten einiger erfindungsgemäßer Verbindungen sind in Tabelle 1 angegeben.

20

4. Materialien und Lösungen

25

Reagenzien	Firma/Bestellnummer
Dimethylsulfoxide (DMSO)	Merck 1.02952
Dulbecco's PBS (10x) ohne Kalzium und Magnesium	Life Technologies 14200-067
MEM alpha Medium	Life Technologies 22571-020
Fötales Rinderserum	Unterschiedliche Quellen beispielsweise Pan 3302- P230412

35

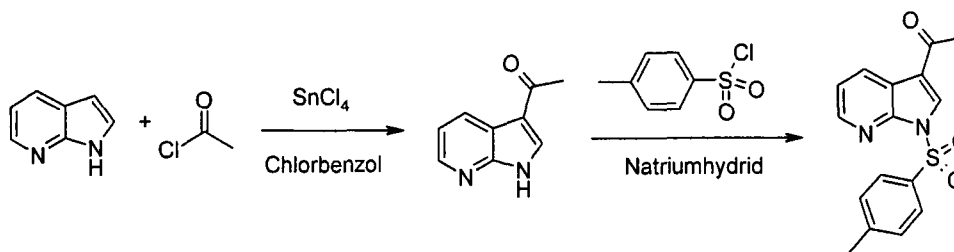
8 min 99 % B

Beispiel 1

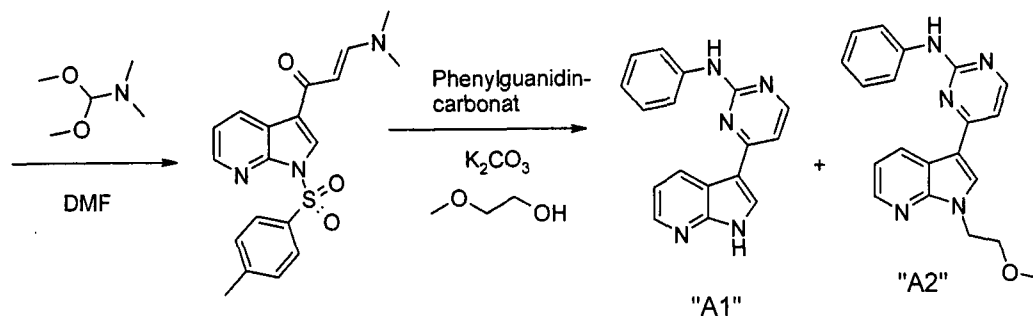
5

Die Herstellung von 3-(2-Phenylamino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin ("A1") und 1-(2-Methoxy-ethyl)-3-(2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin ("A2") erfolgt analog nachstehendem Schema

10



15



20

25

1.1 Zu einer Lösung von 15.5 g (131 mmol) 7-Azaindol in 100 ml Chlorbenzol wird unter Eiskühlung eine Lösung von 52.8 ml (229 mmol) Zinntetrachlorid in 100 ml Chlorbenzol zugetropft und anschließend 15 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Dann wird eine Lösung von 16.2 ml (227 mmol) Acetylchlorid in 100 ml Chlorbenzol zugetropft und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Dieser Feststoff wird nun mit 100 ml Wasser verrührt und abgesaugt. Der Rückstand wird mit 2 N wässriger Natronlauge verrührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im

30

35

Vakuum getrocknet. Dieser Feststoff wird mehrmals mit heißem Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird eingedampft: 1-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-ethanon als farblose Kristalle; ESI 161, F. 208 – 210°.

5

1.2 Unter Stickstoff wird zu einer Suspension von 1.25 g (52.0 mmol) Natriumhydrid in 100 ml DMF eine Lösung von 6.89 g (43.0 mmol) 1-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-ethanon in 50 ml DMF zugetropft. Man rührt das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur und kühlt dann auf 0° ab. Eine Lösung von 9.92 g (52.0 mmol) Toluol-4-sulfonylchlorid in 50 ml DMF wird zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 0° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Wasser verrührt. Es wird abgesaugt und der Rückstand im Vakuum getrocknet: 1-[1-(Toluol-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-ethanon als farblose Kristalle; ESI 315, F. 187 – 189°.

10

15

20

1.3 Eine Lösung von 4.29 g (13.6 mmol) 1-[1-(Toluol-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-ethanon und 3.56 ml (26.8 mmol) *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal in 100 ml DMF wird 8 Stunden auf 110° erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: (*E*)-3-Dimethylamino-1-[1-(toluol-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-propenon als leicht gelbliche Kristalle; ESI 370, F. 220-223°.

25

30

1.4 Eine Lösung von 369 mg (1.00 mmol) (*E*)-3-Dimethylamino-1-[1-(toluol-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-propenon und 296 mg (1.50 mmol) Phenylguanidin-Carbonat in 2 ml Ethylenglycolmonomethylether wird mit 290 mg (2.10 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und das Gemisch 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das

35

Gemisch zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit präparativer HPLC chromatographiert. Man erhält "A1" als farblosen Feststoff, ESI 288 und "A2" als farblosen Feststoff; ESI 346.

5

"A1": ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 6.98 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 12.33 (bs, 1H).

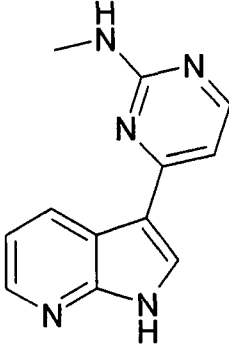
10

"A2": ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 3.32 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.42 (dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.33 (bs, 1H).

15

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

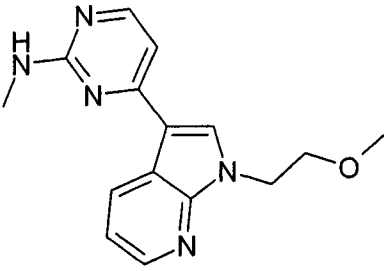
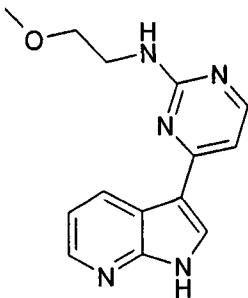
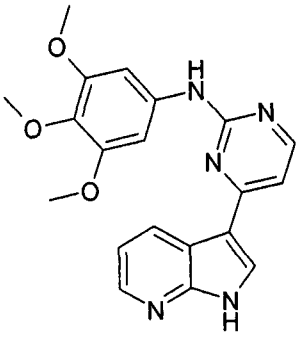
20

Verbindung Nr.	Struktur / Name	analytical data ESI NMR
"A3"	 <p>3-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-</p>	<p>226</p> <p>^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ</p> <p>2.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 6.90 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H, Formiat), 8.17 (d, $J = 5$ Hz, 1H),</p>

25

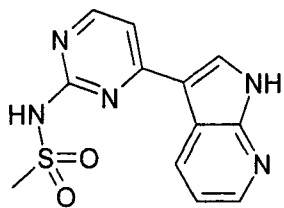
30

35

5	<p style="text-align: center;">pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin Formiat</p>	<p>8.29 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5$ Hz, 1H) 8.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 12.17 (bs, 1H)</p>
10	<p>"A4"</p>  <p style="text-align: center;">1-(2-Methoxy-ethyl)-3-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin</p>	<p style="text-align: center;">284</p>
20	<p>"A5"</p>  <p style="text-align: center;">3-[2-(2-Methoxy-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin</p>	
35	<p>"A6"</p>  <p style="text-align: center;">3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin</p>	

5

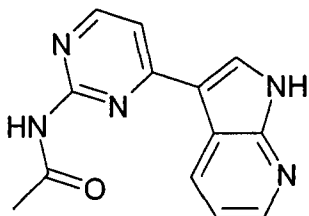
"A7"



3-(2-Methylsulfonylamino-pyrimidin-4-yl)-
1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

10

"A8"

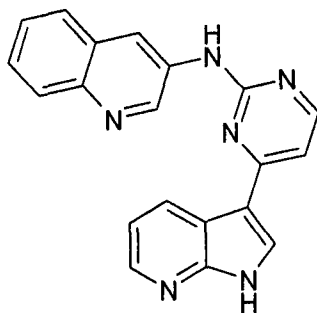


3-(2-Acetamido-pyrimidin-4-yl)-1H-
pyrrolo[2,3-b]pyridin

15

20

"A9"



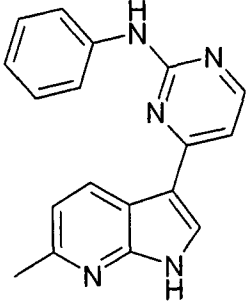
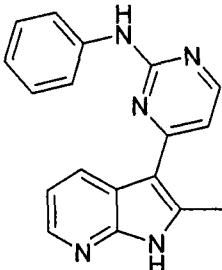
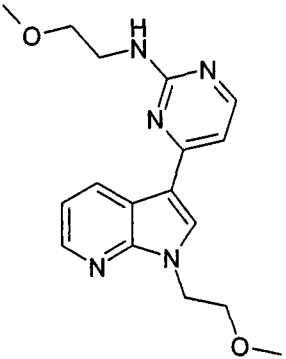
3-[2-(Chinolin-3-yl-amino)-pyrimidin-4-yl]-
1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

25

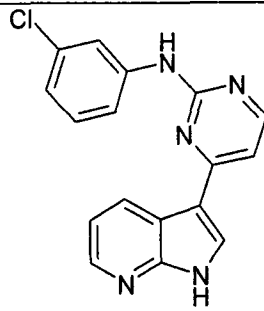
30

"A10"

35

5	 <p>6-Methyl-3-(2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)- 1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin</p>	
10	"A11"	
15	 <p>2-Methyl-3-(2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)- 1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin</p>	
20	"A12"	328
25	 <p>1-(2-Methoxy-ethyl)-3-[2-(2-methoxy- ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin</p>	
30	"A13"	

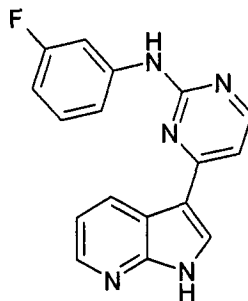
5



3-[2-(3-Chlor-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-
1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

10

"A14"



3-[2-(3-Fluor-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-
1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

15

20

"A15"

3-[2-(4-Butyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-
1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

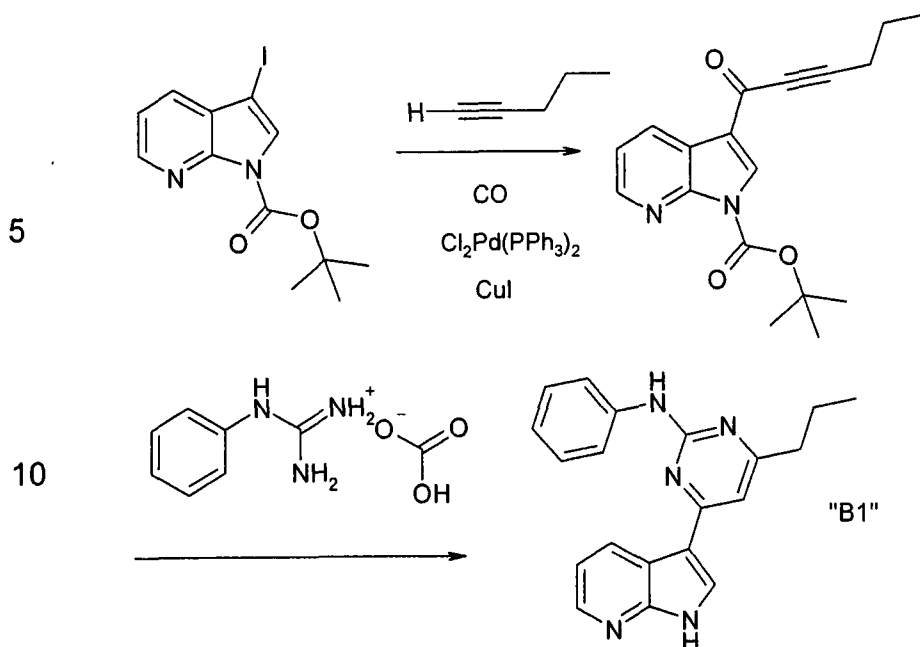
25

Beispiel 2

Die Herstellung von 3-(2-Phenylamino-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin ("B1") erfolgt analog nachstehendem Schema

30

35



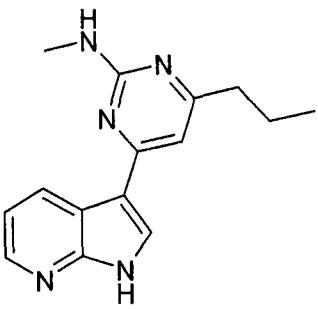
2.1 Eine Lösung von 5.16 g (15.0 mmol) 3-Iod-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit 526 mg (0.75 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 57.2 mg (0.30 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. In diese Lösung wird in einer Autoklavenapparatur Kohlenmonoxid eingeleitet. Dann werden 2.22 ml (22.5 mmol) 1-Pentin und 1.52 g (15 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird in der Autoklavenapparatur 48 Stunden unter einem Druck von 1 atm Kohlenmonoxid gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: 3-Hex-2-inoyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester als farbloses Öl; ESI 313.

Eine Lösung von 300 mg (0.96 mmol) 3-Hex-2-inoyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester und 284 mg (1.44 mmol) Phenylguanidin-Carbonat in 2 ml Ethylenglycolmonomethylether wird mit 278 mg (2.0

mmol) Natriumcarbonat versetzt und das Gemisch 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit präparativer HPLC chromatographiert. Man erhält "B1" als farblosen Feststoff; ESI 330.

"B1": ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.79 (Sextett, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 12.24 (s, 1H).

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Verbindung Nr.	Struktur / Name	analytical data ESI NMR
"B2"	 <p data-bbox="483 1704 1038 1787">3-(2-Phenylamino-6-propyl-pyrimidin-4-yl)- 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin</p>	<p data-bbox="1187 1267 1235 1294">268</p> <p data-bbox="1098 1357 1326 1440">^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ</p> <p data-bbox="1070 1458 1358 1944">0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.71 (Sextett, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 6.79 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.18 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J_1 = 4.5$ Hz, J_2 = 1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 12.11 (bs, 1H).</p>

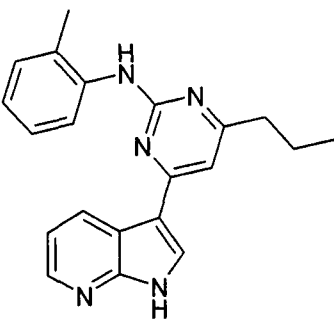
5		
10	<p>3-[2-(2-Methyl-phenylamino)-6-propyl-pyrimidin-4-yl]-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin</p>	
	<p>"B4" 3-[2-(3-Fluor-phenylamino)-6-propyl-pyrimidin-4-yl]-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin</p>	
15	<p>"B5" 3-[2-(4-Methoxy-phenylamino)-6-propyl-pyrimidin-4-yl]-1<i>H</i>-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]pyridin</p>	

Tabelle 1

20 Inhibierung auf die Proliferation/ Vitalität von Tumorzellen

IC₅₀ [mol/l]

Verbindung Nr.	IC ₅₀
"A1"	$5 \times 10^{-8} - 5 \times 10^{-7}$
25	"A2" $5 \times 10^{-5} - 5 \times 10^{-6}$
	"A3" $5 \times 10^{-7} - 5 \times 10^{-6}$
	"A4" $5 \times 10^{-6} - 5 \times 10^{-5}$
30	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

5

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 N Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

20

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35

Beispiel E: Tabletten

5 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

10

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

Beispiel G: Kapseln

20 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20

Beispiel H: Ampullen

25 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

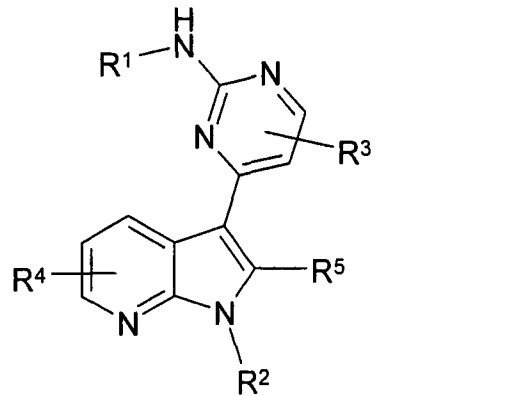
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



I

worin

15

R^1 A, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Het}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Cycloalkyl}$,
COR⁷, COOR⁷, CON(R⁷)₂ oder SO₂R⁷,

wobei Het ≠ 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl,

R^2

H oder A,

20

R^3, R^4

jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, CN,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Het}$ oder $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Cycloalkyl}$,

R^5

H, A, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Het}$ oder
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Cycloalkyl}$,

25

R^6

H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R^7

H, A, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Het}$ oder
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{Cycloalkyl}$,

A, A'

jeweils unabhängig voneinander unverzweigtes oder
verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder
zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
durch $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome
durch F ersetzt sein können,

30

Hal

F, Cl, Br oder I,

35

Ar

einen unsubstituierten oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
fünffach durch OH, OA, SH, SA, SOA, SO₂A, Hal, NO₂,

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
- NH₂, NHA, NAA', A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA',
 CONH₂, CONHA, CONAA', NACOA', NASO₂A', COOH,
 COOA, COA, CHO oder CN substituierten gesättigten,
 ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus mit 5-14
 C-Atomen,
 Het einen ein-, zwei- oder dreikernigen gesättigten,
 ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis
 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder
 ein-, zwei- oder dreifach durch OH, OA, SH, SA, SOA,
 SO₂A, Hal, NO₂, NH₂, NHA, NAA', A, SO₂NH₂, SO₂NHA,
 SO₂NAA', CONH₂, CONHA, CONAA', NACOA',
 NASO₂A', COOH, COOA, CHO, COA, CN, =S, =NH,
 =NA und/oder =O (Carbonylsauerstoff) substituiert sein
 kann,
 n 0, 1 oder 2,
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
 Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
 allen Verhältnissen.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
 R¹ A, -[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_nHet, COR⁷, CON(R⁷)₂ oder
 SO₂R⁷,
 wobei Het ≠ 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl,
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
 Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
 allen Verhältnissen.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
 R³ H oder A bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5
4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin
R⁴ H oder A bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
10 allen Verhältnissen.
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin
R⁵ H oder A bedeutet,
15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen.
- 20 6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin
R⁷ H oder A bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
25 allen Verhältnissen.
7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
30 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-
Atome und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
können,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
35 allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
fünffach durch OH, OA, Hal und/oder A substituiertes
Phenyl oder Naphthyl,
5 bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen.
- 10
9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin
Het einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
15 S-Atomen,
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen.
- 20
10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin
R¹ A, -[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_nHet, COR⁷, CON(R⁷)₂ oder
SO₂R⁷,
25 wobei Het ≠ 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl,
R³ H oder A,
R⁴ H oder A,
R⁵ H oder A,
30 R⁷ H oder A,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-
Atome und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
können,
35

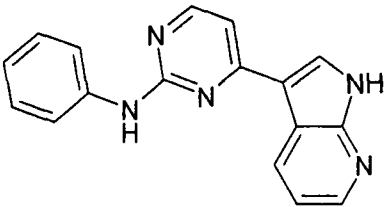
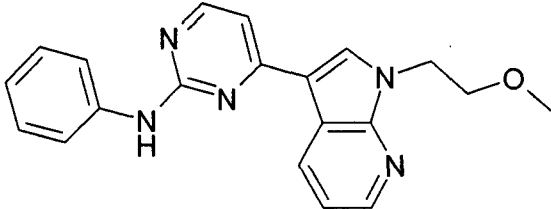
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
fünffach durch OH, OA, Hal und/oder A substituiertes
Phenyl oder Naphthyl,
- 5 Het einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
S-Atomen,
- bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
10 Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen.
11. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin
- 15 R^1 A, $-(CH_2)_nAr$, $-(CH_2)_nHet$, COR^7 , $CON(R^7)_2$ oder SO_2R^7 ,
 R^2 H oder A,
 R^3 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 R^4 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
 R^5 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
20 R^7 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-
Atome und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
25 können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
fünffach durch OH, OA, Hal und/oder A substituiertes
Phenyl oder Naphthyl,
- 30 Het einen unsubstituierten ein- oder zweikernigen
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
S-Atomen,
- bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze,
35 Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen.

12. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-1 worin

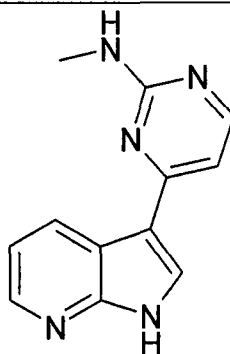
5
 10
 15
 20
 25
 30
 35

Het Pyridyl, Pyrimidinyl, Thienyl, Furyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, 1,3-Benzodioxolyl, 1,4-Benzodioxanyl, 2,1,3-Benzothiadiazolyl oder 2,1,3-Benzoxadiazolyl, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

Verbindung Nr.	Struktur / Name
"A1"	 <p data-bbox="576 1424 1321 1458">3-(2-Phenylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin</p>
"A2"	 <p data-bbox="580 1832 1321 1917">1-(2-Methoxy-ethyl)-3-(2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin</p>
"A3"	

5

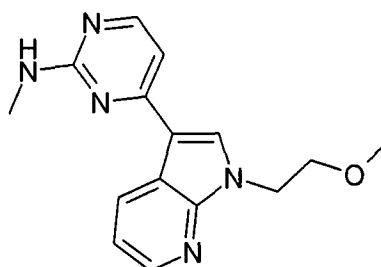


10

3-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

"A4"

15

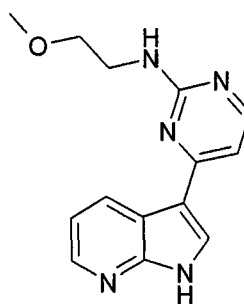


20

1-(2-Methoxy-ethyl)-3-(2-Methylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

"A5"

25



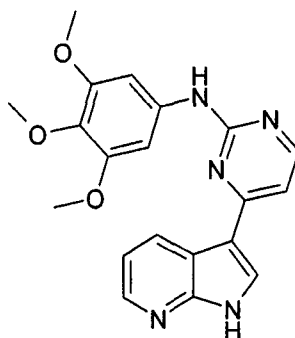
30

3-[2-(2-Methoxy-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

"A6"

35

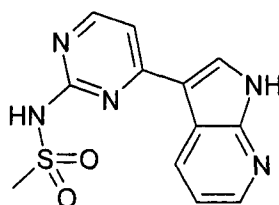
5



3-[2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

10

"A7"

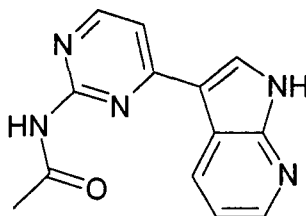


3-(2-Methylsulfonylamino-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

15

20

"A8"

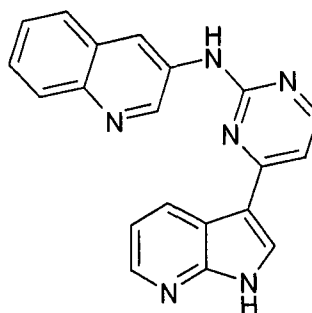


3-(2-Acetamido-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

25

30

"A9"

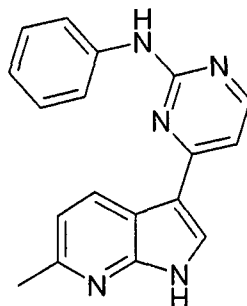


3-[2-(Chinolin-3-yl-amino)-pyrimidin-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

35

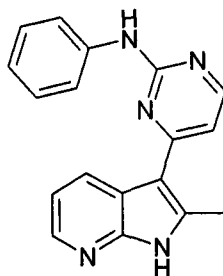
5

"A10"

6-Methyl-3-(2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

10

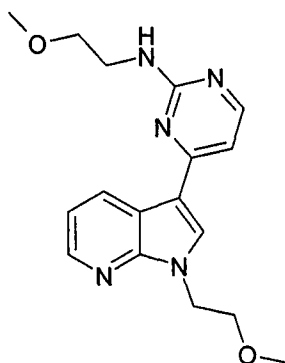
"A11"

2-Methyl-3-(2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

15

20

"A12"



25

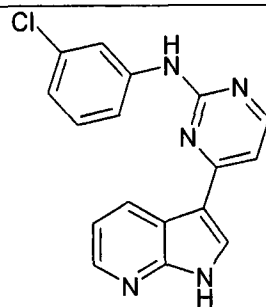
30

1-(2-Methoxy-ethyl)-3-[2-(2-methoxy-ethylamino)-pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

"A13"

35

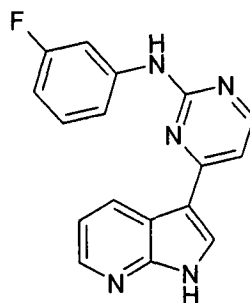
5



3-[2-(3-Chlor-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

10

"A14"



3-[2-(3-Fluor-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

15

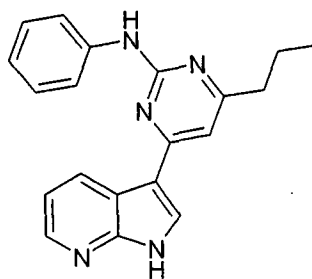
20

"A15"

3-[2-(4-Butyl-phenylamino)-pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

25

"B1"



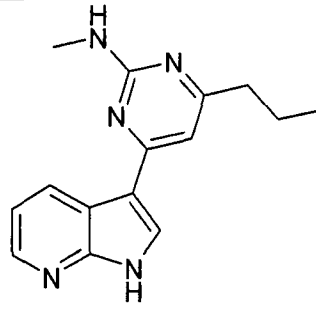
30

3-(2-Phenylamino-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

35

"B2"

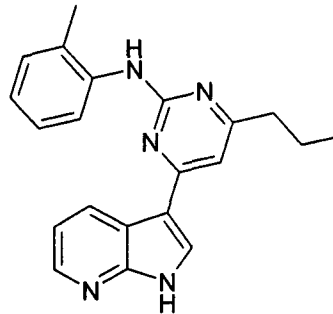
5



3-(2-Phenylamino-6-propyl-pyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

10

"B3"



3-[2-(2-Methyl-phenylamino)-6-propyl-pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

15

20

"B4"

3-[2-(3-Fluor-phenylamino)-6-propyl-pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

"B5"

3-[2-(4-Methoxy-phenylamino)-6-propyl-pyrimidin-4-yl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin

25

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

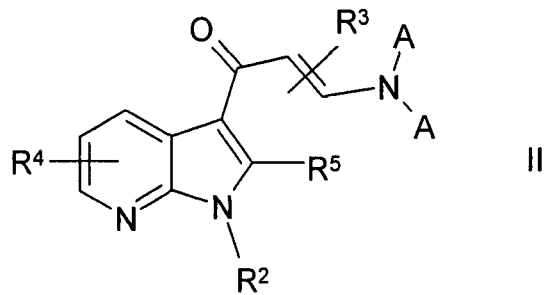
30

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

35

- a) eine Verbindung der Formel II

5

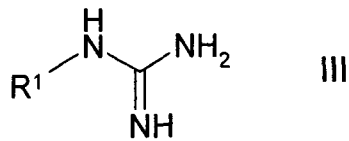


10

worin R^2 eine Indolschutzgruppe bedeutet,
 R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
 und A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet,

15

mit einer Verbindung der Formel III



20

worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

25

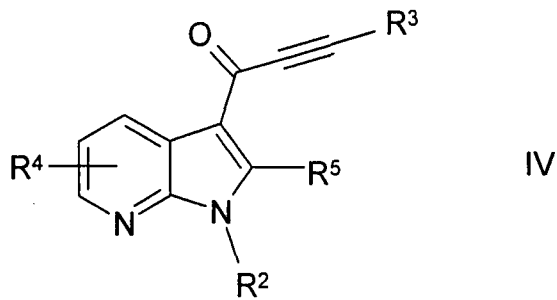
und gleichzeitig oder anschließend die Indolschutzgruppe abspaltet,

oder

30

b) eine Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel

35



worin

10 R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15 oder

c) daß man sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch
Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden
Mittel in Freiheit setzt,

20

oder

d) in einer Verbindung der Formel I einen Rest R^1 und/oder R^2 in
einen anderen Rest R^1 und/oder R^2 umwandelt,
indem man

25

i) eine Aminoschutzgruppe abspaltet,
und/oder

30

ii) eine Alkylierung durchführt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

35

15. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
nach Anspruch 1-13 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

- 5
16. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-13
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate,
Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in
10 allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Tumoren, Tumorwachstum, Tumormetastasen
und/oder AIDS.
17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Tumor aus der Gruppe
15 der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren,
von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der
Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des
Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des
Kehlkopfs und/oder der Lunge stammt.
- 20
18. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Tumor aus der Gruppe
Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige
Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Kolonkarzinom,
25 Glioblastome und/oder Brustkarzinom stammt.
19. Verwendung nach Anspruch 16, wobei es sich um einen Tumor des
Blut- und Immunsystems handelt.
- 30
20. Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Tumor aus der Gruppe
der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen
Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen
lymphatischen Leukämie stammt.
- 35

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1-13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktasehemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

22. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1-13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001494A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/089913 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BOLLBUCK BIRGIT [DE]; DE) 21 October 2004 (2004-10-21) Ansprüche und Beispiele	1-22
X	WO 2005/095400 A (VERTEX PHARMA [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; FARMER LUC [US]; BETHIEL) 13 October 2005 (2005-10-13) Ansprüche und Beispiele	1-22
X	US 2006/030583 A1 (ARNOLD WILLIAM D [US] ET AL) 9 February 2006 (2006-02-09) Ansprüche und Beispiele	1-22
	----- -/--	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 2007

Date of mailing of the international search report

02/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001494

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/124863 A (IRM LLC [US]; SCRIPPS RESEARCH INST [US]; OKRAM BARUN [US]; REN PINGDA) 23 November 2006 (2006-11-23) Ansprüche und Beispiele -----	1-22
P,X	HUANG ET AL: "Synthesis of 2-amino-4-(7-azaindol-3-yl)pyrimidines as cyclin dependent kinase 1 (CDK1) inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16, no. 18, 15 September 2006 (2006-09-15), pages 4818-4821, XP005594968 ISSN: 0960-894X Table 1 und 2 -----	1-22
P,X	WO 2006/050076 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; HUANG SHENLIN [US]; LIN RONGHUI [US]; C) 11 May 2006 (2006-05-11) Ansprüche und Beispiele -----	1-22
P,X	WO 2006/038001 A (CELLTECH R & D LTD [GB]; RATCLIFFE ANDREW JAMES [GB]; ALAM MAHBUB [GB]) 13 April 2006 (2006-04-13) Ansprüche und Beispiele -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/001494

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004089913	A	21-10-2004	AU 2004228352 A1	21-10-2004
			BR PI0409314 A	25-04-2006
			CA 2521340 A1	21-10-2004
			CN 1802357 A	12-07-2006
			EP 1615898 A1	18-01-2006
			JP 2006522768 T	05-10-2006
			MX PA05010899 A	25-11-2005
			US 2007043048 A1	22-02-2007
WO 2005095400	A	13-10-2005	AR 048454 A1	26-04-2006
			AU 2005228904 A1	13-10-2005
			CA 2560454 A1	13-10-2005
			EP 1730146 A1	13-12-2006
			KR 20070027542 A	09-03-2007
US 2006030583	A1	09-02-2006	US 2007043068 A1	22-02-2007
WO 2006124863	A	23-11-2006	NONE	
WO 2006050076	A	11-05-2006	US 2006183900 A1	17-08-2006
WO 2006038001	A	13-04-2006	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P29/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/089913 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BOLLBUCK BIRGIT [DE]; DE) 21. Oktober 2004 (2004-10-21) Ansprüche und Beispiele -----	1-22
X	WO 2005/095400 A (VERTEX PHARMA [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; FARMER LUC [US]; BETHIEL) 13. Oktober 2005 (2005-10-13) Ansprüche und Beispiele -----	1-22
X	US 2006/030583 A1 (ARNOLD WILLIAM D [US] ET AL) 9. Februar 2006 (2006-02-09) Ansprüche und Beispiele -----	1-22
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist 		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 22. Juni 2007		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 02/07/2007
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Wolf, Claudia

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2006/124863 A (IRM LLC [US]; SCRIPPS RESEARCH INST [US]; OKRAM BARUN [US]; REN PINGDA) 23. November 2006 (2006-11-23) Ansprüche und Beispiele -----	1-22
P,X	HUANG ET AL: "Synthesis of 2-amino-4-(7-azaindol-3-yl)pyrimidines as cyclin dependent kinase 1 (CDK1) inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 16, Nr. 18, 15. September 2006 (2006-09-15), Seiten 4818-4821, XP005594968 ISSN: 0960-894X Table 1 und 2 -----	1-22
P,X	WO 2006/050076 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; HUANG SHENLIN [US]; LIN RONGHUI [US]; C) 11. Mai 2006 (2006-05-11) Ansprüche und Beispiele -----	1-22
P,X	WO 2006/038001 A (CELLTECH R & D LTD [GB]; RATCLIFFE ANDREW JAMES [GB]; ALAM MAHBUB [GB]) 13. April 2006 (2006-04-13) Ansprüche und Beispiele -----	1-22

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/001494

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004089913 A	21-10-2004	AU 2004228352 A1 BR PI0409314 A CA 2521340 A1 CN 1802357 A EP 1615898 A1 JP 2006522768 T MX PA05010899 A US 2007043048 A1	21-10-2004 25-04-2006 21-10-2004 12-07-2006 18-01-2006 05-10-2006 25-11-2005 22-02-2007
WO 2005095400 A	13-10-2005	AR 048454 A1 AU 2005228904 A1 CA 2560454 A1 EP 1730146 A1 KR 20070027542 A	26-04-2006 13-10-2005 13-10-2005 13-12-2006 09-03-2007
US 2006030583 A1	09-02-2006	US 2007043068 A1	22-02-2007
WO 2006124863 A	23-11-2006	KEINE	
WO 2006050076 A	11-05-2006	US 2006183900 A1	17-08-2006
WO 2006038001 A	13-04-2006	KEINE	